



# 特許願 (特許法第38条ただし書の規定による特許出願) (A)

① 日本国特許庁

## 公開特許公報

(4. 明細書)

昭和50年7月16日

特許庁長官 齊藤 英雄 殿

1. 発明の名称 アデニン誘導体の製法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 3

3. 発明者  
大阪府豊中市力根山 6-5  
大阪大学薬学部内  
池原 森 勇

(外 2 名)

4. 特許出願人 〒103

住所 東京都中央区日本橋本町3丁目1番地の6

名称 (185) 三共株式会社

取締役社長 鈴木 万平

河村 喜典

5. 代理人 〒140

住所 東京都品川区広町1丁目2番58号

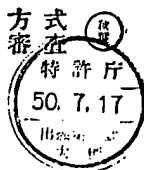
三共株式会社内

氏名 弁理士 (6007) 桧 出 庄 治

電話 492-3131

6. 添付書類の目録

- |          |     |
|----------|-----|
| (1) 明細書  | 1 通 |
| (2) 図面   | なし  |
| (3) 委任状  | 1 通 |
| (4) 願書副本 | 1 通 |



50 087629

① 特開昭 52-23094

④ 公開日 昭52.(1977) 2.21

② 特願昭 50-87029

② 出願日 昭50.(1975) 7.16

審査請求 未請求 (全 9 頁)

庁内整理番号

725244

⑤ 日本分類

16 E611.2

⑤ Int.Cl<sup>2</sup>

C07H 19/20

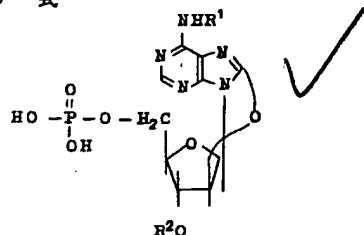
### 明 細 書

1. 発明の名称

アデニン誘導体の製法

2. 特許請求の範囲

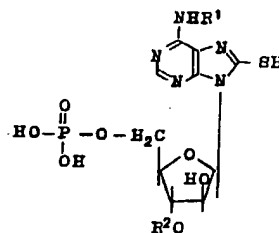
(1) 式



(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同一または異なつて脂肪族アシル基または芳香族アシル基を示す。)を有する N<sup>6</sup>, 3'-ジアシル-8, 2'-O-シクロアデノシン-5'-リン酸誘導体を硫酸水素で処理することを特徴とする

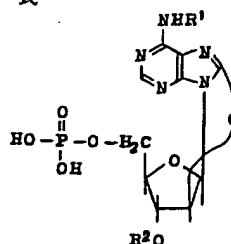
式

(1)



(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は前述したものと同意義を示す。)を有する N<sup>6</sup>, 3'-ジアシル-8-メルカプト-9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸誘導体およびその塩の製法。

(2) 式

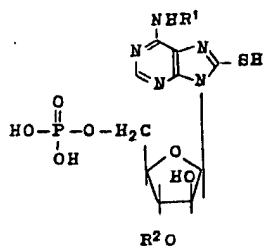


(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同一または異なつて脂肪族アシル基または芳香族アシル基を示す。)

(2)

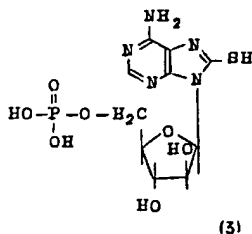
を有する N<sup>6</sup>, 3'-ジアシル-8, 2'-O-シクロアデノシン-5'-リン酸誘導体を硫化水素で処理して得られる

式



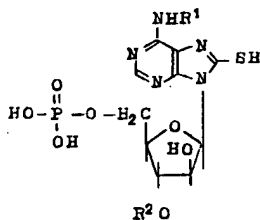
(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は前述したものと同意義を示す。) を有する N<sup>6</sup>, 3'-ジアシル-8-メルカプト-9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸誘導体よりアシル基を除去して

式



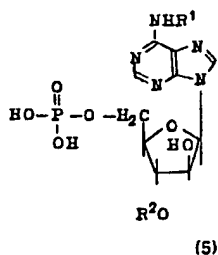
を有する N<sup>6</sup>, 3'-ジアシル-8, 2'-O-シクロアデノシン-5'-リン酸誘導体を硫化水素で処理して得られる

式



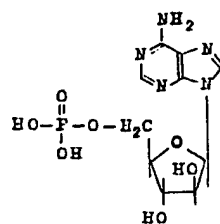
(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は前述したものと同意義を示す。) を有する N<sup>6</sup>, 3'-ジアシル-8-メルカプト-9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸誘導体を脱硫して

式



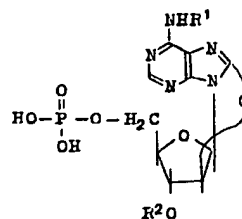
特開 昭52-23094(4)  
を有する 8-メルカプト-9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸となし、次いでこれを脱硫することを特徴とする

式



を有する 9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸およびその塩の製法。

(3) 式

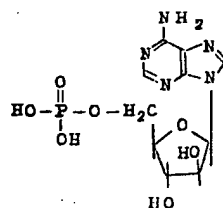


(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同一または異なつて脂肪族アシル基または芳香族アシル基を示す。)

(4)

(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は前述したものと同意義を示す。) を有する N<sup>6</sup>, 3'-ジアシル-9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸となし、次いでこの化合物よりアシル基を除去することを特徴とする

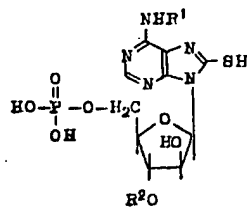
式



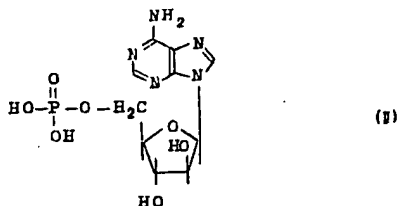
を有する 9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸およびその塩の製法。

### 3. 発明の詳細を説明

本発明は一般式



を有する新規な N<sup>6</sup>, 3'-ジアシル-8-メルカプト-9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸誘導体およびその塩の製法並びに式



を有する 9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸およびその塩の新規な製法に関する。

上記式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同一または異なつて脂肪族アシル基または芳香族アシル基を示す。

前記一般式(I)で示される好適化合物としては R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同一または異なつてアセチル、プロピオニル、ブチリルのような炭素数 2 乃至 4 個を有する脂肪族低級アシル基またはベンゾ

(7)

知られている。

本発明の方法は、前記一般式(I)で表わされる新規な N<sup>6</sup>, 3'-ジアシル-8-メルカプト-9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸誘導体を製造し、これより前記式(II)で表わされる 9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸を製造する新規な方法を提供するものである。

従来、ヌクレオシド類、特に 9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン誘導体の 5'-リン酸化による 5'-リン酸誘導体の製造法に関しては、例えばシアノエチルリン酸を用いる方法〔エス.エス.コーエン (S. S. Cohen) : プログ्रेस イン ヌクレイック アシッド リサーチ アンド モレキュラー バイオロジー (Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology), 5 巻, 32 頁, Academic Press (1966 年)〕によれば収率は 25% 以下であり、同時に他の環状モノリン酸エステル化合物が副成すると報告されており、

(9)

イル、アニソイル、トルオイルのような芳香環に低級アルコキシ基または低級アルキル基を有するか有しない芳香族アシル基を示す化合物があげられる。

また、前記一般式(I)並びに式(II)を有する化合物は相当するリン酸塩にすることができる。塩としてはリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、バリウムのようなアルカリ金属あるいはアルカリ土類金属の塩、アンモニウム塩またはシクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ピリジンのような有機塩基の塩をあげることができる。

9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニンは、DMA 系のウイルスに対して優れた抗ウイルス作用を有することが知られているが、この化合物は各種の溶剤に対して難溶であるため、より溶解性の高い誘導体としてその 5'-リン酸誘導体が注目されるようになり、その製造法に関しては後述する米国特許第 3703507 号およびエス.エス.コーエン (S. S. Cohen) の方法が

(8)

またオキシ塩化リンを用いる方法については、糖部分がリボース型のものにおいては好結果を得ているが、糖部分の 2', 3'-位がトランス配位であるアラビノースあるいはキシロース型においては実施された例が少なく、例えば米国特許第 3703507 号に記載されているけれども、目的物である 5'-リン酸化合物の収率については明らかにされていない。

他方、エー.エム.マイアン等 (A. M. Mian et al.) [ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry) 17 巻, 259 頁 (1974 年)] は本願発明者等がさきに発明した 8, 2'-O-シクロアデノシン誘導体の硫酸水素による開環反応、次いで脱硫酸反応を経てアラビノフラノシルアデニンを製造する方法 (特許出願公告昭 47-7271 号) を適用してアラビノフラノシルアデニン-3', 5'-環状リン酸誘導体を製造しているが、本発明者等は 8, 2'-O-シクロアデノシン-5'-リン酸を原料として使用してこのような方法を試

(10)

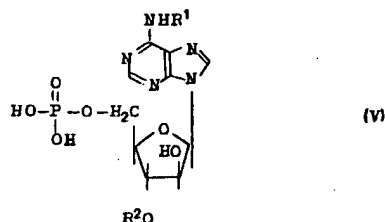
みたが、5'-リン酸エステル結合が切断されやすいので、目的の5'-リン酸化合物を得ることが困難であつた。

そこで本発明者等は、アラビノフラノシルアデニン-5'-リン酸誘導体の製造法について鋭意研究を重ねた結果、N<sup>6</sup>, 3'-位をアシル基で保護した8, 2'-O-シクロアデノシン誘導体を用いて、硫化水素による開環反応により、新規なN<sup>6</sup>, 3'-ジアシル-8-メルカプト-9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸化合物を得ることに成功し、かくして得られた化合物より9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸が純品として得られることを見い出して、本発明の方法を完成した。

本発明の方法によれば、前記一般式(I)を有する化合物は  
一般式

(11)

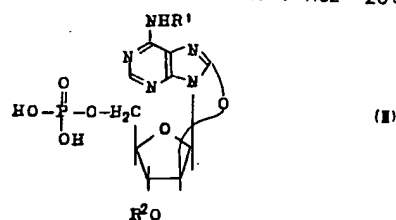
を有する8-メルカプト-9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸となし、次いでこれを脱硫反応に付することによるか、あるいは前記一般式(I)を有する化合物を脱硫反応に付して  
一般式



(式中、R¹およびR²は前述したものと同意義を示す。)を有するN<sup>6</sup>, 3'-ジアシル-9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸となし、次いでこの化合物よりアシル基を除去することによつて得られる。

こゝで、前記一般式(II)を有する出発原料化合物、あるいは前記の式(IV)若しくは一般式(V)を有する中間体化合物は、必要ならば一般式(I)並び

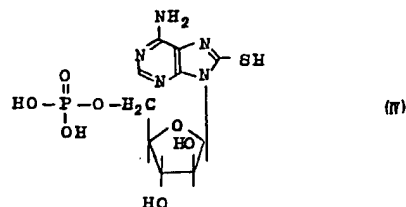
(13)



(式中、R¹およびR²は前述したものと同意義を示す。)を有するN<sup>6</sup>, 3'-ジアシル-8, 2'-O-シクロアデノシン-5'-リン酸誘導体を硫化水素で処理する開環反応に付することによつて得られ、

また前記式(II)を有する化合物は、このようにして得られる前記一般式(I)を有する化合物よりアシル基を除去して

式



に式(II)を有する化合物におけると同様に相当するリン酸塩にして反応を実施することができる。

本発明の方法を実施するに當つて、前記一般式(II)を有するN<sup>6</sup>, 3'-ジアシル-8, 2'-O-シクロアデノシン-5'-リン酸誘導体を硫化水素で開環する反応は適当な溶剤の存在下で一般式(II)を有する化合物を硫化水素と接触させることによつて行なわれる。使用される溶剤としては、本反応に関与しなければ特に限定はないが、原料化合物に対する溶解度が大きく且つ硫化水素の反応性を高めるような溶剤が好ましく、そのような溶剤としては例えばピリジン、ピコリン、キノリンのような異項環塩基類、メタノール、エタノールのようアルコール類などをあげることができる。反応温度は特に限定はないが、反応は加熱によつて促進されるので、約50℃乃至150℃位の温度で行なうのが好適である。通常は反応混合物を耐圧容器に入れ密封して加熱反応させる。反応に要する時間は主に反応に使用される溶剤の種類、反応温度などに

(14)

よつて異なり5時間乃至15時間であるが、例えばビリジンを溶剤とし約100℃位の温度で反応を行なう場合には、約10時間で完結する。

反応終了後、前記一般式(Ⅱ)を有する目的化合物は常法に従つて反応混合物から採取される。例えば反応終了後、反応混合物に鹽素のような不活性ガスを通じて硫化水素を完全に除き、減圧下で溶剤を留去することによつて得ることができる。このものは必要ならば常法、例えば再結晶法、イオン交換クロマトグラフ法などを用いて更に精製することができる。

次いで、このようにして得られた前記一般式(Ⅱ)を有する化合物よりアシル基を除去する反応は適当な溶剤の存在下で塩基と接触させることによつて行なわれる。使用される塩基としては、通常ヌクレオチドのアミノ基および糖部分の水酸基のアシル保護基を除去する場合に用いられるものであれば特に限定はなく、例えばアンモニア、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、ナトリウムメトキシド、

(15)

行なわれる。使用される脱硫試薬としては、通常メルカプト基を水素原子に変換するものであれば特に限定はなく、例えばラネーニッケル、ラネーコバルトなどの金属、過酸化水素水、ロードーヨードカリ試薬等を好適な脱硫試薬としてあげることができる。使用される溶剤としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、通常は水あるいはメタノール、エタノールのようなアルコール類と水との混合溶剤などが好適である。反応温度は特に限定はないが、ラネーニッケルなどの金属を用いる場合には反応は加熱によつて促進されるので、通常は反応混合物の還流温度で行なわれ、過酸化水素水あるいはロードーヨードカリ試薬を用いる場合には通常、室温付近で行なわれる。反応に要する時間は主に反応に使用される試薬、溶剤などの種類および反応温度によつて異なるが、通常30分間乃至15時間程度である。

反応終了後、前記式(Ⅲ)を有する目的化合物は常法に従つて反応混合物から採取される。例え

(17)

ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコールなどを好適な塩基としてあげることができる。使用される溶剤としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、原料化合物に対する溶解度が大きい溶剤が好ましく、そのような溶剤としては例えば水、メタノール、エタノールのようなアルコール類などをあげることができる。反応温度は特に限定はないが、通常は室温付近で行なうのが好適である。反応に要する時間は主に反応温度および使用される塩基の種類などによつて異なるが、数十分間乃至3日間である。

反応終了後、前記式(Ⅳ)を有する化合物は常法に従つて反応混合物から採取される。例えば反応終了後、反応混合物より溶剤を留去し、得られた残留物を適当な溶剤を用いて再結晶することによつて得ることができる。

さらに、このようにして得られた前記一般式(Ⅳ)を有する化合物を脱硫する反応は適当な溶剤の存在下で脱硫試薬と接触させることによつて

(16)

ば反応終了後、反応混合物より必要ならば不溶物を分別した後、溶剤を留去することによつて得ることができる。このものは必要ならば常法、例えば再結晶法、イオン交換クロマトグラフ法などを用いて更に精製することができる。

また、前記一般式(Ⅱ)を有する化合物を脱硫反応に付して前記一般式(Ⅳ)を有する化合物を得る反応は、脱硫試薬の存在下で行なわれ、使用される脱硫試薬の種類および反応条件は前記式(Ⅱ)を有する化合物を脱硫して前記式(Ⅱ)を有する化合物を製造する反応で述べた場合と同様である。

このようにして得られた前記一般式(Ⅳ)を有する化合物よりアシル基を除去して前記式(Ⅲ)を有する目的化合物を得る反応は、塩基の存在下で行なわれ、使用される塩基の種類および反応条件は前記一般式(Ⅱ)を有する化合物よりアシル基を除去して前記式(Ⅲ)を有する化合物を製造する反応で述べた場合と同様である。

本発明の方法を実施するに当つて、原料化合物として用いられる前記一般式(Ⅱ)を有する化合

(18)

物は、例えば 8, 2' - O - シクロアデノシン - 5' - リン酸を公知の方法〔池原森男(M. Ikehara) : ジャーナル オブ ザ アメリカン ケミカル ソサイアティ (Journal of the American Chemical Society) 96 巻, 4966 頁 (1974 年)〕に従つてアシル化することによつて得ることができる。

次に実施例をあげて本発明の方法を更に具体的に説明する。

#### 実施例 1

N<sup>6</sup>, 3' - O - ジアセチル - 8 - メルカプト - 9 - (β - D - アラビノフラノシル) アデニン - 5' - リン酸モノビリジニウム塩

N<sup>6</sup>, 3' - O - ジアセチル - 8, 2' - O - シクロアデノシン - 5' - リン酸モノビリジニウム塩 216 mg を無水ビリジン 4 ml に溶かし窒素ガスを 5 分間通じた後、-60℃ に冷却し硫化水素ガスを 10 分間通じる。この溶液をスチールポンベに移し密封して 100℃ で 11 時間加熱する。反応終了後、反応混合物を -70℃ に冷却し、

(19)

物質として目的化合物 160 mg が得られる。

こゝに得られた化合物はエタノール - 1 M 酢酸アンモニウム (7 : 3) 混合溶剤を展開溶媒とするペーパークロマトグラフィー (下降法) で R<sub>F</sub> 値 0.26 を示し、中性における紫外吸収スペクトルは  $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$  303 nm, 320 nm (Shoulder) である。

#### 実施例 3

9 - (β - D - アラビノフラノシル) アデニン - 5' - リン酸ジアンモニウム塩

8 - メルカプト - 9 - (β - D - アラビノフラノシル) アデニン - 5' - リン酸ジアンモニウム塩 160 mg を水 20 ml に溶解し、ラネーニツケル (W - 2) 0.5 ml を加え攪拌下に 30 分間加熱還流する。反応終了後、反応混合物を濾過し、濾液をアンモニア水で弱アルカリ性とし、Dowex 1x2 (ギ酸型) 樹脂 (Dow Chemical Co. 商標名) を用いて水 (1 L) - 0.2 M ギ酸 (1 L) の直線濃度勾配法 (linear gradient) で一分面 12 ml/min の速さで流出させると、30 ~ 45

(21)

スチールポンベをあけて徐々に硫化水素を放出し、さらに窒素ガスを通じて完全に硫化水素を除去した後、減圧下にビリジンを留去すると、ガラス状物質として目的化合物 220 mg が得られる。

こゝに得られた化合物は 0.05 M トリエチルアンモニウムピカボネート緩衝液 (pH 7.5) 中、3.5 V/cm の条件でワット電気泳動を行なうと、単一スポットを与えアデノシン - 5' - リン酸に対する相対移動度は 1.25 である。

#### 実施例 2

8 - メルカプト - 9 - (β - D - アラビノフラノシル) アデニン - 5' - リン酸ジアンモニウム塩

N<sup>6</sup>, 3' - O - ジアセチル - 8 - メルカプト - 9 - (β - D - アラビノフラノシル) アデニン - 5' - リン酸モノビリジニウム塩 220 mg を 0℃ で飽和した無水メタノール性アンモニア 4 ml に溶解し、密栓をして室温で一夜放置する。反応終了後、減圧下に溶剤を留去すると、ガラス状

(20)

分面に目的化合物が流出してくる。この分面液を集め、活性炭に吸着させて濃アンモニア水 2 ml を含有する 50% 含水エタノールで溶出し溶剤留去後、凍結乾燥すると、白色粉末として目的化合物 80 mg が得られる。

紫外吸収スペクトル:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$  258 nm

ペーパークロマトグラフィー (下降法) :

エタノール - 1 M 酢酸アンモニウム (7 : 3)、

R<sub>F</sub> 値 0.12、アデノシン - 5' - リン酸に対する相対移動度 0.94 ;

2 - プロパノール - 濃アンモニア水 - 水 (7 : 1 : 2)、R<sub>F</sub> 値 0.13、アデノシン - 5' - リン酸に対する相対移動度 1.18 ;

0.05 M トリエチルアンモニウムピカボネート緩衝液 (pH 7.5) 中、3.5 V/cm の条件でのワット電気泳動のアデノシン - 5' - リン酸に対する相対移動度 1.00。

#### 実施例 4

9 - (β - D - アラビノフラノシル) アデニン - 5' - リン酸ジアンモニウム塩

(22)

8-メルカプト-9-( $\beta$ -D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸ジアンモニウム塩 396 mg を水 20 ml に溶解し、3% 過酸化水素水溶液 3.4 ml を加え、1 N 塩酸 1 ml を加えて室温で 1 時間放置する。反応終了後、反応混合物をアンモニア水で弱アルカリ性とし、Dowex 1x2 (ギ酸型) 樹脂 (Dow Chemical Co. 商標名) を用いて水 (2 L) - 0.2 M ギ酸 (2 L) の直線濃度勾配法 (linear gradient) で一分面 12 ml/min の速さで流出させ、紫外吸収スペクトル  $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$  258 nm の分面を集め、活性炭に吸着させて緩アンモニア水 2% を含有する 50% 含水エタノールで溶出し溶剤留去後、凍結乾燥すると、白色粉末として目的化合物 309 mg が得られる。

こゝに得られた化合物の諸性質は実施例 3 で示したものと一致する。

## 実施例 5

9-( $\beta$ -D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸ジアンモニウム塩  
(23)

合物 113 mg が得られる。

## 実施例 7

9-( $\beta$ -D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸ジアンモニウム塩  
N<sup>6</sup>, 3'-O-ジアセチル-9-( $\beta$ -D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸ジアンモニウム塩 113 mg を 0℃ で飽和した無水メタノール性アンモニア 4 ml に溶解し、密栓をして室温で一晩放置する。反応終了後、減圧下に溶剤を留去し、得られた残留物を水に溶かし、Dowex 1x2 (ギ酸型) 樹脂 (Dow Chemical Co. 商標名) を用いて水 (1 L) - 0.2 M ギ酸 (1 L) の直線濃度勾配法 (linear gradient) を行なつて分離精製すると、目的化合物 75 mg が得られる。

## 実施例 8

N<sup>6</sup>-ベンゾイル-3'-O-アセチル-8-メルカプト-9-( $\beta$ -D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸モノビリジニウム塩  
N<sup>6</sup>-ベンゾイル-3'-O-アセチル-8, 2'-O-シクロアデノシン-5'-リン酸 291 mg お  
(25)

実施例 4 において、溶剤として水のかわりに 0.1 M-リン酸緩衝液 (pH 7.4) を用い、3% 過酸化水素水溶液のかわりに 1 N ヨード-ヨードカリ水溶液 3 ml を用いて一夜放置する他は全く同様の処理操作を行ない、白色粉末として目的化合物 265 mg が得られる。

## 実施例 6

N<sup>6</sup>, 3'-O-ジアセチル-9-( $\beta$ -D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸ジアンモニウム塩  
N<sup>6</sup>, 3'-O-ジアセチル-8-メルカプト-9-( $\beta$ -D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸モノビリジニウム塩 220 mg を水 20 ml に溶解し、ラネーニッケル (W-2) 0.5 ml を加え攪拌下に 30 分間加熱還流する。反応終了後、反応混合物を濾過し、濾液をアンモニア水で弱アルカリ性とし、Dowex 1x2 (ギ酸型) 樹脂 (Dow Chemical Co. 商標名) を用いて水 (1 L) - 0.2 M ギ酸 (1 L) の直線濃度勾配法 (linear gradient) を行なつて分離精製すると、目的化  
(24)

および無水ビリジン 3 ml をスチールボンベに入れ、60℃ に冷却し窒素ガスを 5 分間通じた後、硫化水素ガスを 10 分間通じ封管して 95℃ で 5 時間加熱する。反応終了後、実施例 1 に従つて硫化水素を除去した後、減圧下にビリジンを留去すると、濾紙電気泳動で単一スポットを示すガラス状物質として目的化合物 293 mg が得られる。

こゝに得られた化合物の紫外吸収スペクトルは中性および酸性において  $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$  326 nm、アルカリ性において  $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$  323 nm を示す。

## 実施例 9

8-メルカプト-9-( $\beta$ -D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸ジアンモニウム塩  
N<sup>6</sup>-ベンゾイル-3'-O-アセチル-8-メルカプト-9-( $\beta$ -D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸モノビリジニウム塩 293 mg を 0℃ で飽和した無水メタノール性アンモニア 10 ml に溶解し、密栓をして室温で 3 日間放  
(26)

置する。反応終了後、減圧下に溶剤を留去すると、ガラス状物質として目的化合物 179 号が得られる。

ここに得られた化合物の諸特性値は実施例 2 で示したものと一致する。

特許出願人 三共株式会社  
代理人 井理士 櫻 出 庄 治

特開 昭52-23094(8)

7. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

(1) 発明者  
居 所 東京都品川区広町1丁目2番58号  
氏 名 三共株式会社中央研究所内  
清 水 文 治

居 所 同 所  
氏 名 カネ コ子 マサ カン  
金 子 正 勝

(27)

## 手 続 補 正 書 (自 発)

昭和 51 年 9 月 29 日

特許庁長官 片 山 石 郎 殿

1. 事件の表示 昭和 50 年特許願 第 87029 号
2. 発明の名称 アデニン誘導体の製法
3. 補正をする者

事件との関係 特 許 出 願 人

住 所 東京都中央区日本橋本町3丁目1番地の6  
名 称 (185) 三 共 株 式 会 社  
取締役社長 鈴木 芳 平  
河 村 喜 典

4. 代 理 人

居 所 東京都品川区広町1丁目2番58号  
三 共 株 式 会 社 内  
電 話 (492) 3131 番  
氏 名 井 理 士 (6007) 櫻 出 庄 治

5. 補正命令の日付 昭和 年 月 日 (自 発)
6. 補正により増加する発明の数 なし
7. 補 正 の 対 象 明細書の発明の詳細な説明の欄
8. 補 正 の 内 容 別紙の通り

1 明細書第 11 頁 7 行目の「…… 8, 2'-0-シクロアデノシン誘導体」を「…… 8, 2'-0-シクロアデノシン-5'-リン酸誘導体」と訂正する。

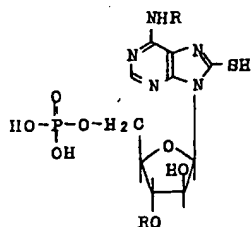
2 同第 20 頁 10 行目の実施例 1 の文章の末尾に次の文章および表を挿入する。

「実施例 1 における原料化合物である N<sup>6</sup>, 5'-0-ジアセチル-8, 2'-0-シクロアデノシン-5'-リン酸モノビリジニウム塩のかわりに、それぞれ N<sup>6</sup>, 5' 位をプロピオニル、n-ブチリル、ピバロイル、ベンゾイル、p-プロモベンゾイル基で保護した 8, 2'-0-シクロアデノシン-5'-リン酸モノビリジニウム塩を用いて反応を行ない、表(I)に示すような性質を有する N<sup>6</sup>, 5'-0-ジアシル-8-メルカプト-9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸モノビリジニウム塩が得られた。これらの化合物は実施例 2 と同様の方法によつて 8-メルカプト-9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸に誘導される。



表 I

N<sup>6</sup>, 5'-O-ジアシル-8-メルカプト-9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5-リン酸誘導体のペーパークロマトグラフィーおよび紫外吸収スペクトル



アシル基R	ペーパークロマトグラフィー R <sub>F</sub> 値		UV max nm (50%含水メタノール)		
	溶媒A	溶媒B	酸性	中性	塩基性
プロピオニル	0.76	0.81	320	320	320
n-ブチリル	0.81	0.82	320	320	320
ビバロイル	0.88	0.93	320	320	322
ベンゾイル	0.75	0.65	327	327	320
p-プロモベンゾイル	0.85	0.51	325	327	308

(2)

核磁気共鳴スペクトル: δ ppm, D<sub>2</sub>O

(2当量の重炭酸ナトリウムを加え、溶解して測定)

8.53 (1H, 一重線)

8.08 (1H, 一重線)

4.56 (1H, 二重線, J = 4.8 cps)

9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5-リン酸ジナトリウム塩

9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5-リン酸の結晶を2当量の水酸化ナトリウムを含む少量の水に溶かし、エタノールを加えて冷蔵庫内に放置すると、融点224~230℃(分解)を有する白色針状晶が得られる。

元素分析値: C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub>N<sub>5</sub>PN<sub>2</sub>・3H<sub>2</sub>Oとして

計算値 C, 26.95; H, 4.07; N, 15.73;

P, 6.95

実測値 C, 26.92; H, 4.19; N, 15.65;

P, 7.51

紫外吸収スペクトル:

λ<sub>max</sub><sup>PH1</sup>; 257 nm (ε 15400)

(4)

溶媒A: n-ブタノール: 酢酸: 水 = 5:2:3

溶媒B: 1M-酢酸アンモニウム: エタノール = 1:1

3. 同第22頁17行目の実施例3の文章の末尾に次の文章を挿入する。

「9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5-リン酸

上記のDowex 1×2(ギ酸型)樹脂を用いて精製した分画をそのまま凍結乾燥した後、少量の水から結晶化すると、融点208~213℃(分解)を有する白色結晶が得られる。

元素分析値: C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>7</sub>N<sub>5</sub>P・H<sub>2</sub>Oとして

計算値 C, 32.88; H, 4.41; N, 19.17; P, 8.48.

実測値 C, 32.62; H, 4.31; N, 19.52; P, 8.53.

紫外吸収スペクトル:

λ<sub>max</sub><sup>H<sub>2</sub>O(4性)</sup>; 258.5 nm (ε 15200)λ<sub>max</sub><sup>0.1N-HOAc</sup>; 257 nm (ε 15400)λ<sub>max</sub><sup>0.1N-NaOH</sup>; 259 nm (ε 15800)

(5)

λ<sub>max</sub><sup>H<sub>2</sub>O(中性)</sup>; 258.5 nm (ε 15200)λ<sub>max</sub><sup>PH13</sup>; 259 nm (ε 15800)」